

4. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ / Б.И. Любимов [и др.] // Ведомости фарм. комитета. – М., 1998. – № 1. – 20 с.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

УДК 616.34-002-053.2

CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННАЯ КИШЕЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

*Крылова Е.В., Дмитраченко Т.И., Семенов В.М., Ляховская Н.В.,
Акулич Н.Ф., Евдокимова О.В.*

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Введение. Неоправданное или бессистемное назначение антибактериальных лекарственных средств в течение последних лет привело к увеличению числа антибиотик-ассоциированных диарей, вызываемых *Clostridium difficile*, что характерно как для взрослых, так и для детей [1, 2, 3]. Рост числа случаев связывают не только с частым использованием антибиотиков, но и с распространением гипервирулентного *Clostridium difficile* (NAP1 / BI / ribotype 027), который более устойчив к антибиотикам и способен к гиперпродукции токсинов А и В, а также продукции бинарного токсина [3].

Целью нашей работы явилось определение клинических особенностей *Clostridium difficile*-ассоциированной кишечной инфекции у детей.

Под нашим наблюдением находились 35 детей в возрасте от 9 месяцев до 17 лет с *Clostridium difficile*-ассоциированной кишечной инфекцией, госпитализированных в Витебскую областную клиническую инфекционную больницу за период 2017-2019 гг.

Лабораторное подтверждение диагноза было основано на обнаружении в кале токсина *Clostridium difficile* типа А или В с использованием иммунохроматографического анализа (тест-система «Мультилаб», Республика Беларусь).

Как показал проведенный анализ, *Clostridium difficile*-ассоциированной кишечной инфекцией чаще болели дети в возрасте от 1 года до 3 лет (38,1%, $p < 0,05$). В тоже время, среди наблюдаемых нами пациентов 14,3% были в возрасте до 1 года, 9,5% пациентов – в возрасте от 3 до 6 лет, 23,8% – в возрасте от 6 лет до 12 лет, 14,3% – в возрасте от 13 лет до 18 лет. Средний возраст пациентов составлял 5,5 лет.

В большинстве случаев заболевание регистрировалось у детей с предшествующей хирургической патологией (76,2±9,5%, $p < 0,001$), у 23,8±9,5% детей симптомы кишечной инфекции появлялись после лечения антибиотиками на дому.

У 2/3 детей диарея появлялась через 2-13 дней (в среднем 5,1 дня) после отмены антибиотиков. В тоже время у 1/3 пациентов диарея возникала на фоне приема антибиотиков, в среднем на 4,7 день (от 3 до 8 дней) лечения.

Значительно чаще диарея появлялась на фоне или после приема цефалоспоринов III или IV поколения (47,6±11,2%, $p < 0,01$), что, вероятно, объясняется более частым использованием данных препаратов у госпитализированных пациентов. В тоже время *Clostridium difficile*-ассоциированная кишечная инфекция регистрировалась и после использования других антибактериальных лекарственных средств: 23,8±9,5% наблюдаемых нами детей получали амоксицилин, 9,5±6,5% – азитромицин, 4,8% – нифуроксазид. В 14,3% случаев родители не могли вспомнить название используемого антибиотика.

Среди обследованных детей у 61,9±10,8% пациентов регистрировалась моно *Clostridium difficile*-ассоциированная кишечная инфекция, у 14,3±7,8% пациентов вирусно-бактериальная инфекция (ротавирус + *C. difficile*, норовирус + *C. difficile*), у 23,8±9,5% пациентов

бактериально-бактериальная инфекция (кампилобактер + *C. difficile*, *S. enteritidis* + *C. difficile*, *S. aureus* + *C. difficile*).

Моно *Clostridium difficile*-ассоциированная кишечная инфекция в большинстве случаев протекала с выраженным интоксикационным синдромом. У $84,6 \pm 14,8\%$ детей регистрировалось повышение температуры тела выше 38°C , однако, у $7,7\%$ детей наблюдалась субфебрильная температура, у $7,7\%$ – температура не повышалась. В тоже время, при микст инфекции выраженный интоксикационный синдром встречался реже. Повышение температуры тела выше 38°C регистрировалось у $40,0 \pm 24,5\%$ детей с бактериально-кlostридиальной инфекцией и у $33,3\%$ детей с вирусно-кlostридиальной инфекцией. Субфебрильная температура тела наблюдалась у $40,0 \pm 24,5\%$ и $33,3\%$ детей, соответственно. Температура не повышалась у $20,0\%$ и $33,3\%$ детей, соответственно. При этом повышенная температура тела дольше сохранялась при вирусно-кlostридиальной инфекции. Так, средняя длительность лихорадки составляла 6,0 дня при вирусно-кlostридиальной инфекции, 5,8 дня при бактериально-кlostридиальной инфекции и 5,0 дня при моноинфекции.

Симптомы колита имели место у всех детей. Однако, выраженный колитический синдром наблюдался при бактериально-кlostридиальной инфекции. Так, диарея кратностью более 5 раз в сутки регистрировалась у $80,0 \pm 20,0\%$ детей с бактериально-кlostридиальной инфекцией, у $71,4 \pm 18,4\%$ детей с монокlostридиальной инфекцией, у $66,7 \pm 33,3\%$ детей с вирусно-кlostридиальной инфекцией. В тоже время, диарея кратностью реже 5 раз в сутки наблюдалась у $20,0\%$ детей с бактериально-кlostридиальной инфекцией, у $28,6 \pm 18,4\%$ детей с монокlostридиальной инфекцией, у $33,3\%$ детей с вирусно-кlostридиальной инфекцией.

Гемоколит так же чаще наблюдался при бактериально-кlostридиальной инфекции ($80,0 \pm 20,0\%$). В то время как гемоколит имел место у $14,3\%$ детей с моноинфекцией и у $33,3\%$ детей вирусно-кlostридиальной инфекцией.

Однако, более длительная диарея наблюдалась при моноинфекции. Так, средняя длительность диареи была 12,6 дня при моноинфекции, 6,6 дня при бактериально-кlostридиальной инфекции и 4,0 дня при вирусно-кlostридиальной инфекции.

Поражение верхних отделов желудочнокишечного тракта было только при микстинфекциях. Так, рвота наблюдалась у $40,0 \pm 24,5\%$ детей с бактериально-кlostридиальной инфекцией и у $33,3\%$ детей с вирусно-кlostридиальной инфекцией. Причем при бактериально-кlostридиальной инфекции рвота была многократной и продолжительной.

В общем анализе крови лейкоцитоз чаще регистрировался у детей с моноинфекцией ($85,7 \pm 14,3\%$). В то время как, лейкоцитоз наблюдался у $66,7 \pm 33,3\%$ детей с вирусно-кlostридиальной инфекцией, у $60,0 \pm 24,5\%$ детей с бактериально-кlostридиальной инфекцией. Нейтрофилез чаще наблюдался при бактериально-кlostридиальной инфекции ($80,0\% \pm 20,0\%$). В то время как, нейтрофилез наблюдался у $66,7 \pm 33,3\%$ детей с вирусно-кlostридиальной инфекцией, у $57,1 \pm 20,2\%$ детей с монокlostридиальной инфекцией. Повышение СОЭ регистрировалось у $66,7 \pm 33,3\%$ детей с вирусно-кlostридиальной инфекцией, у $57,1 \pm 20,2\%$ детей с монокlostридиальной инфекцией, у $20,0\%$ детей с бактериально-кlostридиальной инфекцией.

В качестве этиотропной терапии все пациенты получали ванкомицин перорально. В большинстве случаев антибактериальная терапия была эффективной. Только у одного ребенка с моноинфекцией ($4,7\%$) имел место рецидив заболевания через 9 дней после завершения курса ванкомицина.

Выводы.

Таким образом, предрасполагающими факторами к развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной кишечной инфекции у детей являются: госпитализация в лечебное учреждение, предшествующая антибактериальная терапия цефалоспорины III или IV поколений и аминопенициллинами.

Несмотря на то, что симптомы колита имели место у всех групп пациентов, в клиническом течении моноинфекции и микстинфекции наблюдались некоторые различия. При моно *Clostridium difficile*-ассоциированной кишечной инфекции наблюдалась более длительная диарея, с выраженным интоксикационным синдромом и лейкоцитозом в общем анализе крови.

Бактериально-кlostридиальная инфекция протекала с более выраженным колитическим синдромом, с поражением верхних отделов желудочнокишечного тракта, с более выраженным сдвигом в лейкоформуле крови.

Вирусно-кlostридиальная инфекция протекала с поражением верхних отделов желудочнокишечного тракта, с менее выраженным интоксикационным и колитическим синдромом.

Литература:

1. Lees, E. A. The role of *Clostridium difficile* in the paediatric and neonatal gut – a narrative review / E. A. Lees, F. Miyajima, M. Pirmohamed, E. D. Carrol // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2016. – № 35. – P. 1047–1057.
2. Borali, E Clostridium Difficile Infection in Children: A Review / Borali E, De Giacomo C // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2016. – № 63. – P. 140.
3. *Clostridium difficile*: epidemiology, pathogenesis, management, and prevention of a recalcitrant healthcare-associated pathogen / Badger V [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2012. – № 36. – P. 645-662.

УДК 616.831.9-002.3-08

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ ПО УРОВНЮ D-ЛАКТАТА В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Кубраков К.М., Семенов В.М.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Введение. Эффективность лечения пациентов с бактериальными менингитами (БМ) основывается на клинической картине, показателях общего анализа крови (ОАК), цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), данных бактериологического анализа [1, 2]. Однако, часто результаты этих методов противоречивы с клинической картиной течения БМ, что требует разработки новых методов контроля эффективности антибактериальной терапии.

Цель работы. Разработать критерий эффективности лечения пациентов с вторичным БМ по уровню D-лактата в ЦСЖ.

Материал и методы. Вторичный БМ был диагностирован у 89 пациентов неврологического и нейрохирургического профиля УЗ «Витебская областная клиническая больница», где проводился весь спектр исследований. Анализировались клиничко-неврологический статус при поступлении и в процессе лечения. Забор ЦСЖ осуществлялся при поступлении и в процессе антибактериальной терапии с учетом состояния пациента, показателей ОАК и ЦСЖ. У пациентов с нозокомиальными БМ анализ ЦСЖ выполнялся через 2-3 суток, с внебольничными БМ через 3-5 суток. D-лактат в ЦСЖ определялся тест-системой «D-лактам» ООО (СИВитал, Беларусь). Для расчетов применялись методы непараметрической статистики в программе STATISTICA.

Результаты и обсуждение. Изучены результаты лечения у 68 пациентов с благоприятным течением БМ и у 21 с неблагоприятным развитием БМ. В таблице 1 представлены лабораторные анализы ЦСЖ и ОАК в 1, на 3-5 и 7-9 сутки у пациентов (n=68) с благоприятным течением БМ.

Наряду с улучшением общего состояния пациентов, восстановлением уровня сознания, снижением гипертермии тела и тахикардии, уменьшением цефалгии и менингеального синдрома благоприятное течение БМ характеризовалось достоверным уменьшением общего белка ($p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0,001$), плеоцитоза с качественными изменениями ЦСЖ ($p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0,001$), достоверным снижением числа лейкоцитов в ОАК ($p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0,001$), отрицательными бактериологическими посевами, а также достоверным снижением уровня D-лактата в ЦСЖ в 1,7-3,1 раза ($p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0,001$).